



Kuzeybatı bilim adamları gen tanımlamasında etkili histon lizin 4 (H3K4) metilasyonuna bağlanan bir protein keşfettiler ve BRWD2 / PHIP adı verilen bu proteinin şimdiye kadar karakterize edilmemiş bir yapısal alana sahip olduğunu gösterdiler.

Gen ifadesinin düzenlenmesi için yeni tanımlamalar bulunmasının yanı sıra bulguların birçok hastalık için önemli etkilere sahip olduğu ve ilgili genlerdeki mutasyonların nöro-gelişimsel sendromlar ile ilişkili olduğu bulunmuştur. BRWD2 / PHIP proteinin metastatik melanomda aşırı üretken olması bu duruma örnek olarak gösterilebilir.

Genes & Development dergisinde yayınlanan çalışma, Profesör Ali Shilatifard ve Biyokimya-Moleküler Genetik başkanlığında görev alan Profesör Robert Francis Furchgott tarafından yürütülmüştür. Doktora sonrası çalışmalar yapan Marc Morgan ise çalışmanın ilk yazarıdır.

İnsan DNA'sı bazı proteinlerin etrafında sarılıdır. Histon adı verilen bu proteinler histon metilasyonu yöntemiyle eklendiğinde hangi genlerin açılıp kapandığının belirlenmesinde de rol oynarlar.

20 yıl önce, Ali Shilatifard belirli bir histon konumunda olan ve COMPASS adında bir enzim ailesi tarafından katalize edilen metilasyonu keşfetmiş ve bunu H3K4 olarak adlandırmıştır. O zamandan beri Shilatifard'ın laboratuvarı histon H3K4 metilasyon hakkında çalışmalarına

devam etmiş, gen tanımlamasını nasıl kontrol ettiğini ve kanser gibi hücre bozukluklarını nasıl etkileyebileceğini keşfetmişlerdir.

Bu çalışmada ise bilim adamları ilk kez BRWD2 / PHIP proteininin insan kanser hücrelerinde, fare embriyonik kök hücrelerinde ve *Drosophila*'da (meyve sinekleri) COMPASS tarafından uygulanan H3K4 metilasyonuna doğrudan bağlandığını gösterdiler. Ayrıca, BRWD2 / PHIP'in, daha önce bilinmeyen bir protein alanıyla modifikasyonu tanıdığını keşfettiler ve bu alanı Crypto Tudor alanı olarak adlandırdılar.

Morgan keşfedilen protein için, "İnsan hastalıklarındaki rolü nedeniyle insanlarda bulunan bir gen için moleküler bir işlev görüyor. Bunun aslında çok şey bildiğimiz bir patikanın parçası olduğunu gösteriyoruz ve belirli bir alt tabakaya nasıl bağlandığına dair bir mekanizma sunuyoruz." dedi.

Bilim adamları, bulguları, CRISPR-Cas9 gen düzenleme, yeni nesil sıralama, kütle spektrometresi ve biyofiziksel deneyler gibi birçok ileri düzey deney teknolojilerinden yararlanarak çok disiplinli bir yaklaşımla çalışmalarını ortaya koymuştur.

Morgan, COMPASS ve BRWD proteinlerini kodlayan genlerinde mutasyona sahip olan bireyleri etkileyen şartlar oldukça benzerlik göstermesinden dolayı keşfedilen bulguların aydınlatıcı olduğunu belirtti. Ayrıca Morgan, "COMPASS aktivitesi H3K4 metilasyonunu başlatırsa ve BRWD2 proteini de kromatin bağlarsa, o zaman bu ikisi aynı yolun bir parçası olmalı diye düşünüyoruz. Şimdi, bir sonraki büyük adım bu proteinin gerçekte ne yaptığını tam olarak anlamaktır ve laboratuvarında yaptığımız budur." diyerek yapılan çalışma hakkında bilgi verdi.

Gelecek çalışmalar BRWD2 proteininin işlevinin belirlenmesine ek olarak metilasyona bağlanmasının transkripsiyonel kontrol sürecinin düzenlenmesine nasıl yardımcı olabileceğini anlamayı amaçlıyor.

Pediyatri profesörü ve aynı zamanda Northwestern Üniversitesine ait Robert H. Lurie Çok Amaçlı Kanser Merkezi üyesi olan Shilatifard, "H3K4 bağlayıcı faktör ailesini bulduk ve bunun üzerine inşa edeceğiz ve yaptıklarını belirleyeceğiz. Bu sadece bir bulmaca gibi. İlk başta hiçbir şey bu bulmacanın parçasına oluşturmuyordu ama şu an mantıklı bir parçamız var, şimdi ise bulmacanın geri kalanını keşfetmeliyiz." dedi.

Kaynak : medicalxpress.com

Yorumlar